

Consultas a urgencia y valores espirométricos tras el reemplazo de salmeterol/fluticasona por budesonida/formoterol en pacientes con asma moderada a grave

BERNARDO SAN MARTÍN C.¹, VANESA REVECO R.²

Emergency consultations and spirometric values after replacement of salmeterol/fluticasone with budesonide/formoterol in patients with moderate to severe asthma

Asthma is characterized by its deleterious impact, including a high cost to the healthcare system. In patients with poorly controlled asthma despite treatment, a maintenance regimen of inhaled corticosteroids and formoterol is proposed. The aim of this retrospective, observational study was to evaluate the spirometric changes after switching the controller medication in patients with moderate to severe asthma attended in our institution ("Hospital Clínico de Magallanes"), as well as the variation in the number of severe exacerbations (consultation to an emergency department and/or hospitalization for asthma). Sixty-one adults with moderate to severe asthma (median age: 60 years-old [range: 21-87], women: 69.4%; atopic/allergic comorbidity: 79%; other comorbidities: 46.8%) in whom treatment with fluticasone/salmeterol 250/25 µg was switched to budesonide/formoterol 160/4.5 µg participated in our study. No significant changes in spirometric parameters were observed after the replacement treatment. With the initial treatment, 46.9% patients presented ≥ 1 visit to the emergency department (total: 50 visits). After the switch to budesonide/formoterol, 21% required at least one emergency department visit (total: 14 consultations; $p < 0.01$). The proportion of patients with ≥ 2 emergency department visits was 19.7% with baseline treatment and 1.6% after switching to budesonide/formoterol ($p < 0.01$). No significant differences were observed in the number of hospitalizations. In this real-world study of moderate to severe asthma patients, switching to budesonide/formoterol was associated with a significant reduction in emergency department visits, despite no statistically significant changes in the usual spirometric parameters.

Key words: Asthma; Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination; Referral; consultation.

Resumen

El asma se caracteriza por su impacto deletéreo que incluye gran coste económico para el sistema de salud. En pacientes con asma mal controlada a pesar del tratamiento, se propone un régimen de mantenimiento con corticoides inhalados y formoterol. El objetivo del presente estudio observacional retrospectivo fue evaluar las modificaciones espirométricas tras el cambio del medicamento controlador en pacientes con asma moderada a severa asistidos en el Hospital Clínico de Magallanes de Punta Arenas, así como también cuantificar la modificación en el número de exacerbaciones graves (consulta a un servicio de urgencia y/u hospitalización por asma). Participaron 61 adultos con asma moderada a severa (mediana de edad: 60 años [rango: 21-87], mujeres: 69,4%; comorbilidad atópica/alérgica: 79%; otras comorbilidades: 46,8%) en los que se cambió el tratamiento con fluticasona/salmeterol 250/25 µg por budesonida/formoterol 160/4,5 µg. No se observaron cambios significativos en los índices espirométricos tras el cambio. Con el tratamiento inicial, el 46,9% presentó ≥ 1 visita a urgencias (total: 50 consultas). Tras el cambio por budesonida/formoterol, el 21% requirió al menos una visita a urgencias (total: 14 consultas; $p < 0,01$). La proporción de pacientes con ≥ 2 consultas a urgencias fue de 19,7% con el tratamiento basal y de 1,6% tras el cambio a budesonida/formoterol ($p < 0,01$). No

¹ Médico Neumólogo.

² Kinesióloga.

Hospital Clínico de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

se observaron diferencias significativas en la cantidad de hospitalizaciones. En este estudio del mundo real de pacientes con asma moderada a grave, el cambio del tratamiento a budesonida/formoterol se asoció con reducción significativa de las consultas a urgencias, a pesar de no detectarse cambios de significación estadística en los índices espirométricos habituales.

Palabras clave: Asma; Combinación Budesonida y Fumarato de Formoterol; Derivación; Consulta.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica, con una prevalencia en Latinoamérica cercana al 17%^{1,2}. En Chile, esta tasa oscila entre el 7 y el 10%, considerando además la presencia de subdiagnóstico³. Se caracteriza por su impacto deletéreo en muchos aspectos de la vida de los pacientes, con acentuada pérdida de productividad laboral y/o alteración de la dinámica familiar; además del gran coste económico para el sistema de salud. En el país se registra un promedio de 221 muertes potencialmente evitables por año, advirtiéndose además una desaceleración en la reducción de la mortalidad por asma a partir de 2017⁴.

Desde al menos el año 2013, el asma se encuentra dentro del Programa Nacional de Garantías Explícitas en Salud (GES), el cual incluye medicamentos para su tratamiento cuya provisión está garantizada para los servicios de atención a pacientes crónicos en todo el país. En este sentido, se reconocen cambios recientes en las recomendaciones internacionales acerca del tratamiento del asma⁵, que comprenden combinaciones farmacológicas con mejores resultados en términos de la reducción de los síntomas y una menor tasa de reagudizaciones, entre otros criterios de valoración^{6,7}.

De acuerdo con la evidencia actual, en los adultos y adolescentes con asma mal controlada a pesar de un tratamiento acorde a los pasos 3 y 4 de las guías de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) se recomienda cambiar a un régimen de corticoides inhalados (CI) y formoterol empleado como terapia de mantenimiento y aliviadora.⁸ En este contexto, desde 2017 se dispone de la combinación de budesonida/formoterol para el tratamiento del asma de difícil manejo en el policlínico de la Especialidad de Enfermedades Respiratorias del Adulto del Hospital Clínico de Magallanes (HCM) de Punta Arenas. En el presente estudio, se propuso como objetivo evaluar las modificaciones espirométricas tras el cambio del medicamento controlador por esta formulación en los pacientes con asma moderada a severa asistidos en dicho servicio, así como también la modificación en el número de exacerbaciones

graves definidas por la consulta a un servicio de urgencia y/u hospitalización por asma.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional de diseño retrospectivo, con datos reunidos de las historias clínicas de los pacientes adultos asistidos en el policlínico de la Especialidad de Enfermedades Respiratorias del Adulto del HCM, con diagnóstico de asma confirmado por el investigador de al menos 2 años de evolución. Se seleccionaron aquellos pacientes en los que se indicó una modificación del tratamiento de mantenimiento con fluticasona/salmeterol 250/25 µg por la combinación de budesonida/formoterol 160/4,5 µg, desde enero de 2017 a diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron [1] edad \geq 18 años; [2] persistencia de síntomas obstructivos a pesar de un uso adecuado del medicamento controlador; [3] presencia de \geq 1 de los siguientes criterios: (A) $>$ 2 consultas documentadas en los 12 meses previos en el servicio de urgencia por síntomas de agudización del asma; (B) hospitalización por agudización del asma en los últimos 12 meses; (C) requerimiento de \geq 1 envases mensuales de salbutamol; (D) comorbilidades severas que impacten en el manejo del asma. Se consideraron como criterios de exclusión: [1] pacientes que no formaban parte de la cohorte asistida en el policlínico de la Especialidad de Enfermedades Respiratorias del Adulto del HCM; [2] pacientes que estuvieran utilizando otro tratamiento de mantenimiento distinto de fluticasona/salmeterol 250/25 µg; [3] enfermedad grave cuyo pronóstico de vida fuera inferior a un año. Al tratarse de un estudio del mundo real, no se excluyeron aquellos pacientes con comorbilidades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o bronquiectasias.

Datos recolectados

Los datos de identificación personal fueron anonimizados y tabulados en una hoja de cálculo (Microsoft Excel®). Se recolectaron los datos demográficos (edad, sexo, talla, peso, índice de

masa corporal, fecha de consulta), el antecedente de tabaquismo, la presencia de comorbilidades, los índices espirométricos (capacidad vital forzada [CVF], volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁], cociente VEF₁/CVF] y flujo espiratorio máximo [FEM]), las hospitalizaciones en el año previo (incluidas aquellas en la Unidad de Cuidados Intensivos [UCI]), las consultas a un servicio de Urgencias en el año previo, el uso de corticoides sistémicos en el año previo y el tratamiento medicamentoso utilizado previamente al cambio. Los índices espirométricos se midieron usando un equipo MGC Diagnostics (Modelo CPF-S/D USB - Platinum Elite RTD[®]) que utilizó el software BreezeSuite[®] y se obtuvieron al menos 60 días después de efectuado el cambio. La técnica de realización de los estudios se llevó a cabo de acuerdo con las indicaciones de la *American Thoracic Society*, la *European Respiratory Society*⁹ y el Manual de Procedimientos de SERChile¹⁰. Se cumplieron las indicaciones de mantención y calibración correspondientes al equipo. Los pacientes fueron controlados al menos durante 12 meses a partir de la modificación del tratamiento.

Criterios de valoración

Se consideraron como objetivos del estudio la evaluación de los índices espirométricos previos y posteriores al cambio del tratamiento; la cuantificación del número de exacerbaciones graves del asma, definidas por la consulta a un servicio de urgencias y el número de hospitalizaciones a causa del asma.

Aprobación ética

El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Análisis estadístico

A partir de los datos tabulados y anonimizados, se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables continuas con distribución normal se caracterizaron con media y desviación estándar (DE), mientras que aquellos con distribución no gaussiana se caracterizaron con mediana y rango. Las variables categóricas se resumieron de acuerdo con su frecuencia. La normalidad de las variables numéricas y la presencia de *outliers* se evaluaron por medio de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Grubbs, respectivamente. Se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas para efectuar comparaciones entre los grupos y se definió como significativo un valor de $p < 0,05$ para dos colas. Los datos

fueron analizados por medio del paquete estadístico SPSS 20.0.

Resultados

Participaron en el estudio 61 pacientes, con una mediana de edad de 60 años (rango: 21 a 87 años) y predominio de mujeres (69,4%). El 79% de los pacientes presentaba además manifestaciones atópicas y/o alérgicas y el 46,8% experimentaban comorbilidades. Los principales indicadores demográficos se resumen en la Tabla 1.

El porcentaje en relación al valor teórico de la CVF inicial previa y posterior al uso de broncodilatadores (BD) era de 82,5% (rango: 50-118) y 84,0% (56-122); el VEF₁% previo y posterior a la administración de BD se estimó en 54,5% (25-121) y 63,5% (28-127). Los valores obtenidos en el primer control posterior al cambio de tratamiento fueron de 77% (48-124) y 79% (10-127) para la CVF% ($p = 0,37$ para ambas comparaciones, prueba de U Mann Whitney). Para el VEF₁%, los valores alcanzados fueron de 58% (26-121) y 63% (26-124), respectivamente ($p = 0,72$ y $p = 0,91$, prueba de U Mann Whitney), sin diferencias significativas con los parámetros descritos para el tratamiento inicial (Figura 1).

Durante el uso del tratamiento basal, el 46,9% de los pacientes efectuó al menos una visita al servicio de urgencias, con un total de 50 consultas. Tras el cambio por budesonida/formoterol, el 21% de los participantes requirió al menos una visita de emergencia, totalizando 14 consultas ($p < 0,01$). Se observó que la proporción de pacientes con ≥ 2 consultas al servicio de urgencias fue de 19,7% durante el tratamiento basal y de 1,6% tras el cambio a budesonida/formoterol ($p < 0,01$) (Figura 2).

Durante el uso del tratamiento inicial se registraron 12 hospitalizaciones en 11 de 61 pacientes (18%), una de ellas en la UCI. Luego del cambio de tratamiento a budesonida/formoterol, se informaron 7 hospitalizaciones en 7 de 42 pacientes con datos disponibles (16,7%); ninguna de estos episodios requirió hospitalización en la UCI. La diferencia entre ambas estrategias no fue estadísticamente significativa.

Comentarios

En esta cohorte de pacientes con asma moderada a grave, el cambio del tratamiento basal con fluticasona/salmeterol por budesonida/formoterol se asoció con una reducción significativa de

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales

Indicador	Valores
Cantidad de pacientes	n = 62
Edad, mediana (rango)	60 años (21-87)
Sexo femenino	69,4%
Índice de masa corporal, media \pm DE	29,9 \pm 5,8 kg/m ²
Síntomas alérgicos asociados	80,3%
Pruebas cutáneas positivas para alergia	4,9%
Tabaquismo activo	11,5%
Comorbilidades	
Sin comorbilidades	51,6%
Bronquiectasias	21,0%
EPOC / enfisema	12,9%
Artritis reumatoide	3,2%

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

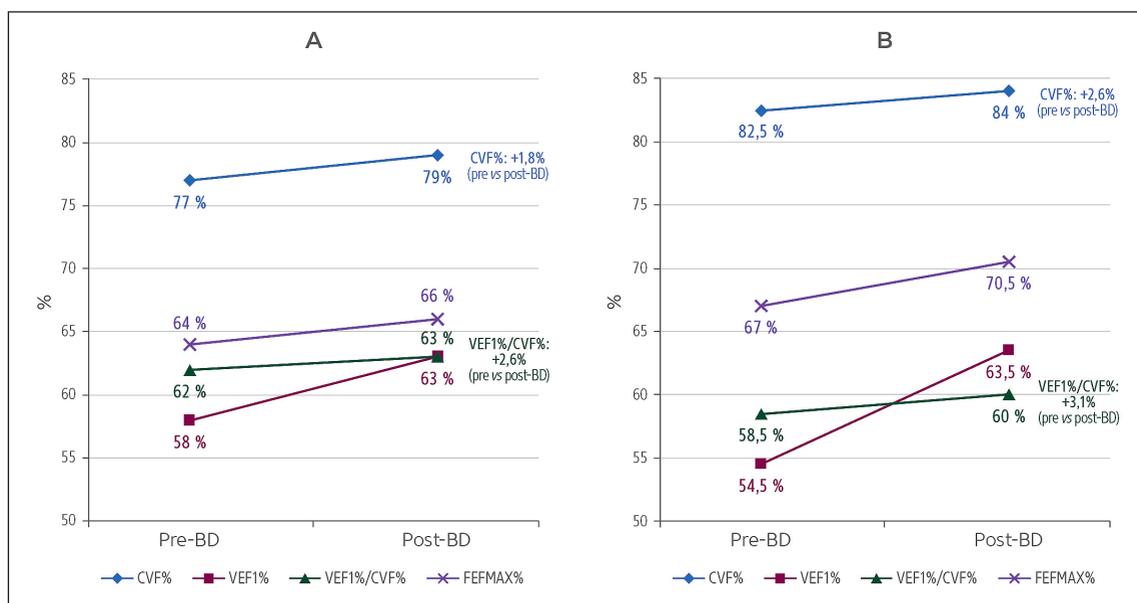


Figura 1. Mediana de los índices espirométricos con fluticasona/salmeterol (A) y con budesonida/formoterol (B). Todas las comparaciones entre tratamientos no fueron significativas (p: NS, U de Mann-Whitney). Valores expresados en % del valor teórico. BD: broncodilatador; FEFMAX: flujo espiratorio máximo.

las tasas de consulta al servicio de urgencias, a pesar de no detectarse cambios de significación estadística en los índices espirométricos habituales. Asimismo, se comprobó una disminución de la cantidad de consultas por cada paciente individual, aunque no fue posible un análisis estadístico formal debido a la reducida cantidad de participantes.

A partir de 2001, se ha implementado en Chile

un plan de control del asma con especial hincapié en la atención primaria de salud. La inclusión del asma en el programa GES permitió asegurar que los pacientes tengan acceso a los CI y a los agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA, por su sigla en inglés). Los CI constituyen en la actualidad la piedra angular del tratamiento del asma y su papel en el pronóstico ha sido demostrado en numerosos estudios clínicos;

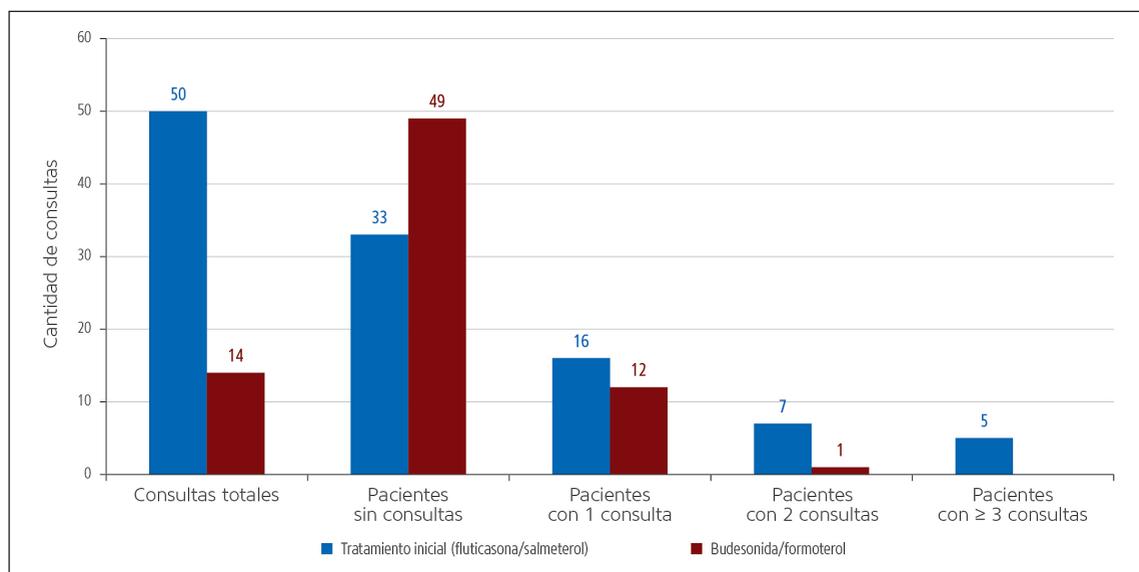


Figura 2. Cantidad de consultas (n) al servicio de urgencia de 61 pacientes con asma moderada a grave durante el tratamiento inicial con fluticasona/salmeterol y durante el tratamiento con budesonida/formoterol. (significación estadística está descrita en el texto).

estos fármacos se asocian con un mejor control de la enfermedad, medido por la optimización de los síntomas, la reducción de las exacerbaciones y una disminución significativa en la mortalidad¹¹. Las combinaciones de CI/LABA son la asociación más utilizada para el tratamiento de los pacientes con asma en los pasos 3 a 5 de las recomendaciones de la *Global Initiative for Asthma*⁵, si bien no todas las múltiples alternativas disponibles pueden asociarse con resultados similares.

Los resultados obtenidos en este estudio se destacan especialmente, dado que la población evaluada consistió en pacientes con asma moderada a grave, con una importante proporción de participantes con otras comorbilidades respiratorias, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias. Estos subgrupos de pacientes suelen excluirse de los ensayos clínicos, por lo cual esta información sobre la reducción del número de consultas en la vida real puede considerarse una importante fuente de evidencia para la práctica cotidiana.

No se efectuó un subanálisis específico de los pacientes con EPOC asociada, debido a la escasa cantidad absoluta de casos (n = 8) que impide obtener resultados con una adecuada potencia estadística.

En nuestro estudio del mundo real, a pesar del descenso en los valores absolutos de algunos de los índices de función pulmonar, no se detectaron cambios significativos en dichos índices

obtenidos mediante la espirometría. Aun así, fue posible comprobar una disminución estadísticamente significativa de las consultas al servicio de urgencias, lo que podría asociarse con una posible reducción de los costos para el sistema de salud. Estos resultados son consistentes con lo descrito en estudios controlados previos, en los cuales se informó que la terapia de los pacientes con asma con budesonida/formoterol se asociaba con una reducción de la tasa de exacerbaciones graves, en comparación con la titulación de salmeterol/fluticasona más rescates con agonistas beta adrenérgicos de acción corta (SABA, por su sigla en inglés) (estudio COSMOS) o del uso de dosis fijas de budesonida/formoterol o salmeterol/fluticasona más rescates con SABA (estudio COMPASS)¹².

Las exacerbaciones graves del asma han sido asociadas a un deterioro más rápido de la función pulmonar^{11,13}. El seguimiento a largo plazo puede resultar adecuado para demostrar este potencial impacto sobre los índices espirométricos¹², así como su potencial repercusión en términos económicos.

La disminución de la cantidad de consultas al servicio de urgencias resulta de gran importancia, al considerar que hasta el 3% de las visitas de emergencia hospitalaria en Chile corresponden a crisis obstructivas en la población de 15 a 44 años. Esta proporción es aún más elevada en sujetos de mayor edad. El subgrupo de pacientes que requiere de hospitalización resulta a su vez

responsable de un considerable peso sobre la demanda sanitaria.¹⁴ Si bien el análisis farmacoeconómico no constituyó un objetivo de nuestro estudio, es posible postular que la reducción en las consultas al servicio de emergencias puede asociarse con una reducción de los costos para el sistema de salud. Esta hipótesis deberá comprobarse en futuros estudios. En estos pacientes, la utilización de CI + LABA como mantenimiento y terapia de rescate es recomendada por las guías internacionales vigentes como estándar terapéutico⁵. Como contrapartida, el uso excesivo de SABA, como el salbutamol, ha sido asociado con un peor pronóstico; no obstante, su uso es aún habitual en la práctica diaria¹⁵⁻¹⁸.

Se reconocen algunas limitaciones de nuestro análisis, que incluyen su carácter retrospectivo, su condición de estudio unicéntrico y la reducida cantidad de participantes. Asimismo, los pacientes no fueron instruidos acerca de la utilización de la asociación de CI + LABA como tratamiento de rescate, debido a que esta recomendación fue elaborada en forma posterior a la recolección de los datos de nuestro estudio. Se postula que el seguimiento a mayor plazo, considerando además el aspecto logístico de disponer de envases adicionales para su uso como rescate, permitirá obtener mayor evidencia al respecto.

Por otra parte, se destacan ciertas fortalezas, entre las que sobresalen el uso de datos de la vida real en sujetos con asma moderada a grave, la realización de los estudios espirométricos en un equipo único y la participación de pacientes con comorbilidades, las cuales son frecuentes en el paciente con asma y se asocian con una peor calidad de vida y una mayor utilización de recursos del sistema de salud⁵.

De este modo, en esta iniciativa llevada a cabo en un hospital público con un escaso número de especialistas, se demostró que la introducción de nuevos medicamentos en el GES puede mejorar los resultados clínicos en el manejo del asma, disminuyendo así la presión asistencial y mejorando la calidad de vida de los pacientes y de su círculo cercano, siguiendo las nuevas recomendaciones internacionales en el manejo de esta enfermedad.

Agradecimientos: A la dirección del Hospital Clínico de Magallanes y al personal que recolecta las fichas clínicas de este centro, así como al personal de la Sección de Orientación Médica y Estadística (SOME) de este hospital.

Financiación: Este estudio no fue financiado por ninguna entidad. Aunque el apoyo de redacción fue financiado por AstraZeneca y realizado

por Agencia Médica (Buenos Aires, Argentina) bajo la dirección del autor, la empresa no tuvo aportes intelectuales en el artículo.

Conflictos de intereses: Los autores no han recibido apoyo financiero por parte de la institución patrocinante (Hospital Clínico de Magallanes) o del laboratorio AstraZeneca para llevar a cabo este trabajo de investigación. El doctor Bernardo San Martín Carrasco ha participado anteriormente en actividades remuneradas auspiciadas por los laboratorios GSK, Novartis, Grifols y AstraZeneca.

Referencias bibliográficas

1. SOLÉ D, ARANDA CS, WANDALSEN GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pract.* 2017; 3:4.
2. The Global Asthma Report [Internet]. Global Asthma Network (GAN). 2018 Disponible en: <http://www.globalasthmareport.org> (consultado en septiembre de 2022).
3. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER), adhiere a la campaña "Stop al asma". Disponible en: <https://serchile.cl/site/noticia.php?id=577> (consultado en septiembre de 2022).
4. FERNÁNDEZ P, TRUJILLO P, POBLETE V, ARANCIBIA F. Asma en Chile: Tendencia de la mortalidad 1992-2017. *Rev Chil Enferm Respir.* 2021; 37: 125-131.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2022. Disponible en: <https://bit.ly/3SEHOL2> (consultado en septiembre de 2022).
6. HARDY J, BAGGOTT C, FINGLETON J, REDDEL HK, HANCOX RJ, HARWOOD M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10202):919-28.
7. BEASLEY R, HOLLIDAY M, REDDEL HK, BRAITHWAITE I, EBMEIER S, HANCOX RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2019; 380(21):2020-30.
8. BEASLEY R, HARRISON T, PETERSON S, GUSTAFSON P, HAMBLIN A, BENGTSSON T, et al. Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients with Poorly Controlled Asthma. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e220615.

9. GRAHAM BL, STEENBRUGGEN I, MILLER MR, BARJAKTAREVIC IZ, COOPER BG, HALL GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(8):e70-e88.
10. GUTIÉRREZ M, BEROIZA T, BORZONE G, CAVIEDES I, CÉSPEDES J, GUTIÉRREZ M, et al. *Espirometría: Manual de procedimientos*. SERChile. *Rev. Chil. Enferm. Respir*. 2018; 34(3):171-188.
11. O'BYRNE P, FABBRI LM, PAVORD ID, PAPI A, PETRUZZELLI S, LANGE P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019; 54(1):1900491.
12. KORN S, VOGELMEIER C, BUHL R. Feste Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie. Ein neues Therapiekonzept für erwachsene Asthmapatienten [Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. A new treatment approach for adult patients with asthma]. *Med Klin (Munich)*. 2008; 103(5):299-310.
13. SOREMEKUN S, HEANEY LG, SKINNER D, BULATHSINHALA L, CARTER V, CHAUDHRY I, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax*. 2022 Aug 3;thoraxjnl-2021-217032. doi: 10.1136/thorax-2021-217032. [Epub ahead of print].
14. Serie de Guías Clínicas del Ministerio de Salud. Asma bronquial en adultos, 2013. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Asma-Bronquial-Adultos.pdf (consultado en septiembre de 2022).
15. QUINT JK, ARNETORP S, KOCKS JWH, KUPCZYK M, NUEVO J, PLAZA V, et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings from Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(9):2297-2309.e10.
16. MATTARUCCO W, ALTIERI H, BALDASARIA R, GOFFREDO D, GRILLI M, ZUNINO S, et al. Patrón de prescripción de agonistas beta-2 de acción corta y potenciales efectos sobre el control del asma: cohorte argentina del estudio SABINA III. *Rev Arg Med* 2022; 10(2):116-23.
17. BATEMAN ED, PRICE DB, WANG HC, KHATAB A, SCHONFFELDT P, CATANZARITI A, et al. Short-acting β 2-agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022; 59(5):2101402.
18. MONTERO-ARIAS F, GARCIA JCH, GALLEGO MP, ANTILA MA, SCHONFFELDT P, MATTARUCCO WJ, et al. Over-prescription of short-acting β 2-agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma*. 2022: 1-14.

Correspondencia a:
Dr. Bernardo San Martín Carrasco
Hospital Clínico de Magallanes,
Punta Arenas
Email: bsanmart@gmail.com